

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **04005221 A**

(43) Date of publication of application: **09.01.92**

(51) Int. Cl.

**A61K 7/16**

(21) Application number: **02108234**

(71) Applicant: **KAO CORP**

(22) Date of filing: **24.04.90**

(72) Inventor: **YAMAGISHI ATSUSHI**

**(54) COMPOSITION FOR ORAL CAVITY**

**(57) Abstract:**

PURPOSE: To obtain a composition for the oral cavity, containing a water-insoluble drug effect agent absorbing on mucous membranes and effectively acting thereon, a hydrophilic surfactant and ethanol and having high preventive and treating effects on periodontosis and excellent in feeling of use.

CONSTITUTION: A composition for the oral cavity containing  $\leq 20$  wt.% water-insoluble drug effect agent (e.g. vitamin E), a hydrophilic surfactant (e.g. DL-pyrrolidonecarboxylate of N $\alpha$ -cocoyl-L-arginine ethyl

ester) in an amount of  $\leq 2$  times based on a water-insoluble ingredient such as perfume and ethanol in an amount of  $\approx 2.5$  times based on the water-insoluble ingredient and  $\approx 50$  wt.% based on the whole composition. Furthermore, an optional ingredient such as a sweetener, a wetting agent, fats and oils, a water-soluble drug effect agent or a coloring matter is suitably blended and prepared according to a conventional method to afford the objective substance. The composition can be applied as a mouthwash, a liquid dentifrice, a gargle agent, etc.

COPYRIGHT: (C)1992,JPO&Japio

## ⑫ 公開特許公報(A) 平4-5221

⑤ Int.Cl.<sup>3</sup>

A 61 K 7/16

識別記号

ACK

庁内整理番号

7252-4C

⑬ 公開 平成4年(1992)1月9日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全5頁)

⑭ 発明の名称 口腔用組成物

⑯ 特 願 平2-108234

⑰ 出 願 平2(1990)4月24日

⑱ 発 明 者 山 岸 敦 栃木県河内郡上三川町大字上蒲生2166

⑲ 出 願 人 花 王 株 式 会 社 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

⑳ 代 理 人 弁理士 有賀 三幸 外2名

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

口腔用組成物

## 2. 特許請求の範囲

## 1. 次の(A)～(C)

(A) 非水溶性薬効剤

(B) 親水性界面活性剤

(C) エタノール

を含有することを特徴とする口腔用組成物。

## 2. 次の(A)～(D)

(A) 非水溶性薬効剤

(B) 親水性界面活性剤

(C) エタノール

(D) 水

を含有するエマルジョン状口腔用組成物。

## 3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、口腔用組成物に関し、更に詳細には、薬効剤が粘膜に吸着して有効に作用し、歯周疾患に対して高い予防、治療効果を有し、しかも使用

感に優れた口腔用組成物に関する。

〔従来の技術〕

口腔用組成物は通常、薬効剤を含有し、その薬効剤が口腔内の患部に作用して口腔内の種々の疾患を予防、治療するものである。このような口腔用組成物において最も重要な機能は、配合された薬効剤が口腔内患部に長時間留まり、有効に作用することである。従来、この機能を充分発揮させるため種々の検討がなされている。例えば、薬効剤を粘膜用乳化基剤で乳化させてO/W、W/O製剤とする方法(特開昭57-93906号)、ビタミンをサスペンションとして投与方法(特開昭60-218314号)、空気または水と混合したときに不安定なエアロゾルまたはヒドロゾルを生成する口腔用高圧適用製剤(特開昭61-155316号)、薬効剤をマイクロカプセル化する方法(特開平1-275520号)等が報告されている。

〔発明が解決しようとする課題〕

しかしながら、これら従来の口腔用組成物は油性基剤を利用した乳化型であるため使用感が極め

て悪く、取扱いも容易ではない；サスペンション、ゾル系が不安定である；エアゾールを直接口腔内に適用することは高压ガス取締法により禁止されており使用できない等の問題があり、いずれも満足できるものではなかった。また、非水溶性の薬効剤を配合した練り歯磨きにおいては、薬効剤に比べて界面活性剤量が多いため、すすぎ時に薬効剤が排出してしまい、粘膜に吸着しているものは、ほとんどなかった。

従って、使用感に優れ、取扱いが容易であり、しかも薬効剤を短時間で効果的に粘膜に供給することができ、歯周疾患の予防、治療に高い効果を有する口腔用組成物が望まれていた。

〔課題を解決するための手段〕

かかる実情において、本発明者らは鋭意研究を行なった結果、非水溶性薬効剤を親水性界面活性剤及びエタノールと併用した口腔用組成物は、特に水に投入してエマルションを生成させることにより、薬効剤の口腔粘膜に対する吸着性が飛躍的に向上し、歯周疾患の予防、治療に高い効果を有

することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、次の(A)～(C)

(A) 非水溶性薬効剤

(B) 親水性界面活性剤

(C) エタノール

を含有することを特徴とする口腔用組成物を提供するものである。

本発明に用いられる(A)の非水溶性薬効剤としては、非水溶性、すなわち水に分散したときに混じりあわずに油滴を生成するものであれば特に限定されず、例えば非水溶性ビタミン類(A、E、D等)及びその誘導体、グリチルレチン酸、リノール酸及びその誘導体、アズレン誘導体、ステロイド類、フタライド類、ニコチン酸誘導体、センキュウ、トウキ、オトギリ草、センブリ等の生薬の有機溶剤抽出物等が挙げられる。これらは、全組成中に20重量% (以下、%で示す) 以下で配合するのが好ましい。

(B)の親水性界面活性剤としては、HLB値が7以上の親水性が高いものが好ましく、アニオ

ン性、カチオン性、両性及びノニオン性界面活性剤のいずれをも使用することができる。

これらのうち、アニオン界面活性剤としては、アニオン性基がサルフェート、スルホネート、カルボキシレート、ホスフェート及びこれらの混合物からなる群より選ばれたものであることが好ましく、例えば、サルフェート、スルホネート系としては、アルキル硫酸塩、ポリオキシエチレンアルキル硫酸塩、スルホコハク酸系、タウレート系、イセチオネート系、 $\alpha$ -オレフィンスルホン酸系等の界面活性剤が挙げられ、カルボキシレート系としては、脂肪酸石鹸、脂肪酸塩、エーテルカルボン酸系界面活性剤、アシル化アミノ酸系界面活性剤等が挙げられ、ホスフェート系としては、アルキルリン酸エステル系界面活性剤等が挙げられる。これらのうち、特にスルホコハク酸系、ホスフェート系界面活性剤が好ましい。

カチオン界面活性剤としては、直鎖又は分岐のアルキル基を有するモノ又はジアルキル付加型第4級アンモニウム塩及びそのアルキル基にアルキ

レンオキシドを付加したもの、これと同様の第4級ピリジニウム塩、またN<sup>α</sup>-ココイル-L-アルキニンエチルエステルのDL-ピロリドンカルボン酸塩(CAE)に代表されるアミノ酸系カチオン界面活性剤等が好ましい。これらのカチオン界面活性剤には抗菌作用を持つものが多く、乳化作用以外に殺菌効果も期待される。

両性界面活性剤としては、カルボベタイン系、スルホベタイン系、イミダゾリニウムベタイン系等の両性界面活性剤が挙げられ、特にヒドロキシプロピルスルホベタイン、特開昭63-130129号公報に記載の脱塩処理した2級のイミダゾリニウムベタイン等が好ましく用いられる。

ノニオン界面活性剤としては、ポリオキシアルキレン付加系、アミノオキシド系、モノあるいはジエタノールアミド系、その他、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、アルキルサッカライド等の多価アルコール系等が挙げられ、これらのうち、特にポリオキシアルキレン付加系、ソルビタン脂肪

酸エステル、アルキルサッカライド等が好ましく用いられる。

また、これら親水性界面活性剤以外に、HLB値が7未満の疎水性界面活性剤を併用することもでき、これにより良好なエマルションを得ることができる。かかる疎水性界面活性剤としては、例えば脂肪酸モノグリセライド、脂肪酸ジグリセライド、脂肪酸ポリグリセリンエステル、脂肪酸シュガーエステル、脂肪酸ソルビタンエステル、脂肪酸プロピレングリコールエステル、レシチン類などの食品添加物に用いられるものが好ましい。

さらに、界面活性剤として、含フッ素系界面活性剤を用いることは、フッ素による歯のコーティング効果が期待できるため好ましい。

これら界面活性剤は一種又は二種以上を組合せて用いることができ、薬効剤、香料などの非水溶性成分に対して、2重量倍以下の範囲で配合するのが好ましい。この範囲を超えると、エマルションが非常に小さくなったり、可溶化系となるため、粘膜への吸着性が低下するので好ましくない。

製造することができ、洗口剤、水ハミガキ、ウガイ剤などとして適用することができる。

本発明の口腔用組成物は、水に投入すると瞬時に均一かつ安定な粒径 $2\mu\text{m}$ 以下のエマルションを生成するので、薬効剤の粘膜への吸着性の点から、このように水を加えてエマルション状として使用するのが好ましい。なお、水に投入する際には、口腔用組成物の5～500倍量、特に20～200倍量の水を使用するのが好ましい。

また、本発明の口腔用組成物は、噴射剤とともに耐圧容器に充填すると、さらに多くの利点を生じる。すなわち、非水溶性薬効剤のなかには酸化を受けやすいものが多く、耐圧容器に充填することにより、ほとんどの薬効剤を安定に保つことができ、また、水に投入するときの分散速度を高くすることが可能である。噴射剤としては、炭酸ガス、LPG、窒素及びこれらの混合物が好ましい。特に、LPGなどの液化ガスを均一に溶解した系や、炭酸ガスのようにエタノールに対して高い溶解性を持つガスが過飽和状態になっている系は水

なお、薬効剤が電荷を有する場合には、それと逆符号の電荷を有する活性剤の使用は避けなければならない。

(C)のエタノールは、非水溶性成分に対して2.5重量倍以上配合する必要がある、かつ全組成中に50%以上配合される。これ未満では生成するエマルションが非常に不安定となり、好ましくない。

さらに、本発明の口腔用組成物には、任意成分として、通常の口腔用組成物に配合される成分、例えば、甘味量、湿潤剤、粘結剤、水溶性薬効剤、酵素、香料、色素、防腐剤、油脂類、シリコン類などを配合することもできる。これらのうち、油脂類はエマルションが粘膜に吸着したときの薬効成分の拡散を補助するものであるため、目的により、非極性のパラフィン類、トリグリセライド等の油脂と極性のジグリセライド、モノグリセライド、エステル油、アルコール等を組合せると効果的である。

本発明の口腔用組成物は、通常の方法に従って

中での拡散性が良く、均一かつ粒径分布の小さい安定なエマルションを生成するので好ましい。更に、炭酸ガスを用いた場合には血行促進効果が得られるため薬効剤の導入とともに血流が増加するため、歯周病の治療に高い効果が期待できるため特に好ましい。

なお、口腔内に適用する本発明組成物の浸透圧は、生理食塩水に近いアイソトニックな条件が好ましく、例えば高濃度食塩水を用いて乳化させた場合などは組織液などの湿潤により、エマルションの吸着が妨害されることがあるので好ましくない。

#### 〔作用及び効果〕

本発明の口腔用組成物は、水中に投入することにより、瞬時に均一かつ安定な平均粒径 $2\mu\text{m}$ 以下の非水溶性薬効剤のエマルションを生成させることができ、これにより、薬効剤の粘膜への吸着量を著しく向上させ、歯周疾患に対して高い治療効果を奏するものである。

また、本発明の口腔用組成物は、使用感に優れ、

取扱いも容易であるため、日常的な使用にも好適であり、歯周疾患の予防効果にも優れたものである。

#### 〔実施例〕

次に、実施例を挙げ、本発明を更に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

#### 実施例 1

第 1 表に示す組成の口腔用組成物を、各成分を混合攪拌することにより製造し、溶液の状態、エマルションの生成及び粘膜吸着性について評価した。結果を第 2 表に示す。

以下余白

第 1 表

成分 (%)	比較品					本発明品		計
	1	2	3	4	5	1	2	
ビタミンE	1.0	1.0	1.0	1.0	0.02	1.0	1.0	100
エマノール	—	1.0	—	—	—	—	—	100
ポリエチレングリコール	—	3.0	—	—	—	—	—	100
ドデシル硫酸ナトリウム	20	—	0.6	—	—	0.6	—	100
CAE	—	—	—	1.0	—	—	1.0	100
エタノール	50	50	—	—	—	80	80	100
ソルビトール	10	—	—	—	—	—	—	100
プロピレングリコール	—	—	—	—	—	—	—	100
精製水	—	—	—	—	—	—	—	100

#### <評価方法>

##### エマルションの生成：

口腔用組成物を 50 倍量の水に投入し、その状態を観察した。エマルションが生成したものについては、粒度分布測定装置により粒径を求め、その粒度分布を第 1 図に示した。

##### 粘膜吸着性：

上記の口腔用組成物の 50 倍希釈液（ビタミン E の濃度が 0.02%）について、以下の方法によりビタミン E の粘膜吸着量を求めた。粘膜としては、ハムスターのチークポーチを用い、測定はそれぞれ 10 回ずつ行ないその平均値を求めた。

粘膜を溶液に 1 分間浸す

↓

流水にて 1 分間洗浄

↓

メタノールで 1 分間抽出

↓

HPLC にて定量

第 2 表

		溶液の 状態	50倍希釈	平均粒径	ビタミンEの 粘膜吸着量 (g/cd)
本発明品	1	均一透明	乳化安定	0.44 $\mu$ m	1.01 $\times 10^{-1}$
	2	均一透明	乳化安定	0.49 $\mu$ m	1.34 $\times 10^{-1}$
比較品	1	均一透明	均一透明	ミセル	N. D.
	2	均一透明	青白 半透明	ミセル	N. D.
	3	水層油層 分離	乳化分離	—	0.03 $\times 10^{-1}$
	4	水層油層 分離	乳化分離	—	0.04 $\times 10^{-1}$
	5	均一透明	なし	—	N. D.

さらに、市販のビタミンE配合歯磨10種について、同様にビタミンEの濃度が0.02%になるよう調製して吸着量を求めた結果、HPLCではビタミンEのピークを確認できなかった。

#### 実施例2

以下に示す組成の洗口剤を常法により製造した。

ビタミンE	2 (%)
CAE	3
サッカリン	1
香料	5
エタノール	79
水	バランス
計	100

得られた組成物を耐圧容器に入れ、炭酸ガスが2%になるように充填した。これを100倍量の水に投入すると、均一なエマルションが生成し、使用感に優れた洗口剤が得られた。なお、エマルションの平均粒径は $0.50\mu\text{m}$ であり、また、実施例1と同様にしてビタミンEの粘膜吸着量を測定したところ、本発明品2とほぼ同じ値 $1.19 \times$

$10^{-1}(\text{g}/\text{cm}^2)$  が得られた。

#### 4. 図面の簡単な説明

第1図は、実施例1において本発明品1及び2により得られたエマルションの粒度分布を示す図面である。

以上

出願人 花王株式会社

代理人 弁理士 有賀三幸

弁理士 高野登志雄

弁理士 中嶋俊夫

